

Untersuchungen
über die Verteilung oral und parenteral verabreichten
Vitamin A beim Menschen und bei der Ratte.

Heino Sieberns
aus Fedderwarden | Frl.

1958

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

(Direktor Prof.Dr. N.Henning)

Untersuchungen über die Verteilung oral und parenteral
verabreichten Vitamin A beim Menschen und bei der Ratte

Inauguraldissertation zur Erlangung
der Doktorwürde der gesamten Medizin

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander Universität zu

E r l a n g e n

von

Heino S i e b e r n s
aus Fedderwarden/Frld.

19 55



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität E r l a n g e n.

Dekan: Professor Dr.N. Henning

Referent: Professor Dr.N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 27.Februar 1958

Einleitung

Es gibt zahlreiche Arbeiten über den Nachweis der Aufnahme enteral und parenteral verabreichten Vitamin A bei Mensch und Versuchstier. Beim Menschen wurde zumeist der Hemeralopietest, am Tier der Xerophthalmietest oder der Wachstumsversuch verwendet. Erst in letzter Zeit versucht man, angeregt durch amerikanische Autoren, den Vitamin A-Gehalt des Blutes und der Organe nach Verabreichung einer bestimmten Vitaminmenge chemisch zu bestimmen. Von mehreren, dazu angegebenen Methoden hat sich die Carr-Price Reaktion wegen ihrer hohen Empfindlichkeit allgemein behauptet. In Analogie zum Glukosebelastungsversuch schließt man aus der Höhe des Blutspiegelanstieges auf eine entsprechende Resorption. Da die im Blute zu beobachtende Erhöhung maximal nur die Hälfte der verabreichten Vitaminmenge ausmacht, muß neben der Resorption noch ein weiterer limitierender Faktor des Belastungsversuchs, vielleicht eine Speicherung in Leber und Geweben angenommen werden. Mit einer solchen Annahme wird aber ein Vitamin A-Belastungsversuch zur Resorptionsprüfung wertlos, weil ein zu geringer Anstieg des Blutspiegels sowohl eine Resorptionsverschlechterung, wie eine rasche Speicherung in der Leber bedeuten kann. Ich habe aus diesem Grunde neben Belastungsversuchen mit verschiedenen, handelsüblichen Vitamin A-Präparaten die Verteilung per os und intravenös verabfolgten Vitamin A an der Ratte untersucht, um auf diesem Wege einen Einblick in den Weg zu bekommen, den das Vitamin A im Säugerorganismus nimmt. Daneben wurden die bislang angegebenen Methoden zur Vitamin A-Bestimmung in Serum und Geweben einer kritischen Prüfung unterzogen und untersucht, ob die von verschiedener Seite angegebene Verseifung des Untermaterials eine vollständigere Extraktion ergibt oder nicht.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548202_0107

Methodik

Die Extraktion des Vitamin A aus dem Serum wurde nach den Methoden von Clausen (4) und McCoord (4), Kimble (22), Groth (13) und Skurnik (13), May (34) und McCreary (34), Kramer (24) et al. direkt mit Petroläther nach vorheriger Eiweißfällung mit 96 % reinem Äthylalkohol vorgenommen, da nach Yudkin (66) dieses Vorgehen der heißen bzw. kalten Verseifung überlegen sein soll. Für eine Analyse benötigen die bekannten Verfahren 15 - 20 ml Blut, was bei einem Belastungsversuch mit 5 Entnahmen eine Gesamtmenge von 75 - 100 ml Blut ausmachte, und einem Patienten kaum zugemutet werden kann. Eine von Kimbel (69) und Wigger (69) ausgearbeitete Mikromethode benötigt dagegen für die erste Analyse 2 ml und die weiteren 4 Bestimmungen je 1 ml, insgesamt also nur 12 - 15 ml Blut erfordert.

Vorgehen:

1- 2 ml Serum werden tropfenweise mit 1 bzw. 2 ml un-
vergällten 96 % Äthylalkohol versetzt, dann rasch 5 ml
Petroläther zugegeben. Das Gemisch wird in ein Reagenz-
glas mit Schliffstopfen 8 Minuten kräftig geschüttelt,
und zum Abtrennen der Schichten 5 - 10 Minuten stehen-
gelassen. Die obere Phase wird mit einer Fortunapipette
in ein Zentrifugenglas überführt. Zur verbleibenden un-
teren Phase gibt man 3 ml Petroläther und schüttelt
erneut 8 Minuten kräftig. Die obere Phase wird

wiederum in das Zentrifugenglas gegeben. Letzteres wird nun zur quantitativen Trennung 10 Minuten scharf zentrifugiert. Danach entnimmt man den Petrolaether vollständig, ohne dabei die Wassertropfen am Boden des Glases mitzunehmen. Durch Zusatz von wasserfreiem Na_2SO_4 wird die organische Phase vollkommen entwässert, und eine mögliche Fehlerquelle ist damit ausgeschieden. Der Petrolaether wird in die Küvette des lichtelektrischen Kolorimeters eingefüllt und in eine halb mit Paraffin gefüllte Weithalsflasche eingestellt. Letztere steht in einem Wasserbad von 46°C und wird durch den durchbohrten Stopfen mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Als Wärmeleiter wird eine Mischung von Paraffin und Paraffin.-liquid. (Smp. $35 - 40^\circ$) gewählt, weil Spuren von Wasser bei der Reaktion eine Trübung hervorrufen. Nach Vertreibung des Petrolaethers wird der gelbe Rückstand mit 0,25 ml Chloroform aufgenommen, das Röhrchen in den Kolorimeter eingestellt und rasch 2,5 ml 25 % Antimon -III- Chlorid (ATC) in Chloroform mit der Fortunapipette eingespritzt.

Mit geringfügigen Abänderungen wurde die Methode I übernommen.

Methode II

Vorgehen:

2 ml Serum wurden mit 2 ml 96 % Aethylalkohol versetzt und 5 ml Petrolaether zugegeben. In einem Zentrifugenglas von 10 cm Länge, einem Durchmesser von $1 \frac{1}{2}$ cm und einem Fassungsvermögen von etwa 14 ml, das ich mit

einem Gummistopfen verschloss, wurde das Gemisch 10 Minuten geschüttelt. Es wurde hierzu eine zweidimensional in der Gläserlängsachse sich bewegende Schüttelmaschine (I) Nr. 305 mit einer Hubzahl von 275/Minute, einer Voltzahl von 220 und einer Leistung von 16 Watt der Firma A. Hettich, Tuttlingen, verwendet. Eine Haltevorrichtung ermöglichte ein gleichzeitiges Schütteln von 6 Zentrifugengläsern. Nach Entfernung der Stopfen ließ ich die Gläser bis zum Abtrennen der Phasen stehen. Danach entnahm ich die obere Phase mit Hilfe eines Saugröhrchens, das an der Wasserstrahlpumpe angeschlossen war und überführte in ein 40 ml fassendes Reagenzglas. Die Verwendung eines großen und hohen Reagenzglases war notwendig, da in normalen Gläsern der Petroläther im Vakuumtrockenschrank überschäumte. Anschließend extrahierte ich mit weiteren zwei Portionen von 5 ml und ging - wie oben beschrieben - vor. Es verblieb ein kleiner Rückstand von schätzungsweise 0,05 - 0,1 ml Petroläther im Zentrifugenglas. Da der Hauptteil des Vitamin A beim ersten Ausschütteln in den Petroläther überging, konnte dieser Rückstand unberücksichtigt gelassen werden. Eine eventuelle Wasserüberführung spielte im Gegensatz zur Methode I keine Rolle, weil die abgehobene Phase in einem Vakuumtrockenschrank restlos eingeengt wurde.

Für die Bestimmung des Vitamin A in den verschiedenen Organen wurde die Albinoratte verwandt. Eine Stunde nach der i.v. Injektion von 150.000/E Vitamin A wurden die Ratten getötet, die Organe herauspräpariert und gewogen. Zur Homogenisierung standen zwei Methoden zur Verfügung.

Methode III. Homogenisieren im "Star-Mix"

Vorgehen:

Die entsprechenden Organe wurden mit einem kleinen Filterpapier in den Becher eines Elektrostar Type V, mit 220 V, einer Umdrehung/Minute von 12000, einer Stromaufnahme von 480 Watt, gebracht und 100 ml Petroläther zugegeben. Die Zeit bis zur vollständigen Zerkleinerung hing von den einzelnen Organen ab (5-10 Minuten). Die Rückstände an dem Deckel, der Wand und den Messern wurden mit einem Spatel in das Mischglas zurückgegeben und nochmals homogenisiert. Das Gemisch wurde dann in einen 200 ml fassenden Schliffkolben gebracht. Zur Enteiweissung gab ich 10 ml 96 % Äthylalkohol und zur Volumenvergrößerung 50 ml Wasser hinzu.

Methode IV. Zerreiben der Gewebe in einem Mörser unter Verwendung von gewaschenem und geglühtem Quarzsand.

Vorgehen:

Nach dem Zerreiben der Organe brachte ich das Gemisch mit einem Hornspatel in einen 200 ml fassenden Schliff-

kolben. Die Rückstände an der Wand des Mörsers wurden in 100 ml Petroläther aufgenommen und dem Gemisch im Schliffkolben zugegeben.

Nach der Homogenisierung der Organe wurden die Schliffkolben mit einer dreidimensional um die Mittelachse schwingendem Schüttelmaschine (II) Type S 10 z, 220 Volt; 0,32 Amp., einer Umdrehung/Minute von 140 - 420 und 35 Watt der Firma Janke und Kunkel KG, Fabrik für chem.-phys. Apparate, Staufen, 15 Minuten kräftig geschüttelt. Bis zum Abtrennen der Phasen ließ ich die Kolben stehen und überführte die überstehende Phase in einen Erlenmeyerkolben. Die Petroläther-Vitamin A-Phase wurde im Vakuumtrockenschrank eingeengt.

Da von manchen Autoren eine bessere Extraktionsausbeute von Vitamin A durch Verseifung angegeben wird, wurden die mitgeteilten Methoden überprüft.

Methode V

Vorgehen:

Ich versetzte 2 ml Serum mit 2 ml 96 % Äthylalkohol und gab 10 ml einer 3 % alkoholischen NaOH-Lösung (10 ml 30 % wässrige NaOH werden mit 90 ml reinem 96 % Äthylalkohol gemischt) hinzu. Die Schwierigkeit der Methode lag in der Herstellung der 3 % alkoholischen NaOH-Lösung, da sich nach 1 - 2 Tagen eine

intensive Braunfärbung einstellte. Weiterhin war es nicht möglich, eine deutliche Trennungsschicht zwischen Serum-Seifenlösung und dem Extraktionsmittel Petroläther zu erreichen. Aus diesem Grunde wurden eine Reihe von Versuchen mit iso-Butylalkohol gemacht. Es fehlte die Braunfärbung, doch ging der Alkohol in den Petroläther über. Wir haben deshalb die Versuche mit 16 % Alkohol wieder aufgenommen. Es zeigte sich, daß die 30 % NaOH nicht abgelagert war. Die nächste Schwierigkeit lag im Abtrennen der Schichten. Bei einem Verhältnis von 0,8 ml Alkohol zu 0,2 ml Wasser erreichte ich eine klare Trennungsschicht.

Nach diesen Vorversuchen wurde die Hydrolyse nach Methode V, die uns freundlicherweise von der Deutschen Hoffmann - La Roche - Aktien-Gesellschaft überlassen wurde, mit kleiner Abänderungen durchgeführt.

Entsprechend der eingangs beschriebenen Anordnung wurde das Glycerin in essigsäure - wasser - Mischter gebracht, wie ich 15 Minuten in ein Wasserbad von 40° C stellte. Anschließend wurde mit drei Portionen von 5 ml Petroläther auf der Schüttelmaschine 11 10 Minuten extrahiert. Die oberste Petrolätherphase überführte ich in ein 40 ml fassendes Reagenzglas.

Das Homogenisieren der Organe wurde nach der Methode III und IV bedient. Für die Verseifung standen uns zwei Methoden zur Verfügung.

A.) Die Methode V wurde mit geringfügigen Abänderungen verwandt. Das Homogenisat wurde in ein 200 ml fassender Schliffkolben Petar und 10 ml 3 % NaOH (alkalisch) zugegeben. Dann kochte ich eine halbe Stunde in einem Wasserbad am Rückflußkühler. Nachdem die Petrolaetherphase sich abgekühlt hatte, gab ich 50 ml Wasser zu und hob die überstehende Phase mit einem Saugröhrchen ab. Ich überführte den Petrolaether in einen Erlenmeyerkolben.

B.) Als weitere Methode (VI) wurde die von With, T.K. Vitamine und Hormone 3: 254 (1942) geprüft.

With gibt folgendes an:

"Lebergewebe wird in kleine Stücke zerteilt und in 5 % NaOH, 4 ml für 1 g Leber, auf dem Wasserbad eine halbe Stunde unter Rückflußkühlung verseift. Vor dem Verseifen werden ein Drittel Volumen Benzin zugesetzt, um ein lebhaftes Kochen zu erreichen. Nach der Verseifung werden gleiche Teile desselben Wassers zugesetzt und dann mit 3 mal 5 ml Petrolaether extrahiert."

Die Verseifung der Organe wurde nach Methode V durchgeführt, da sie im Prinzip mit Methode VI übereinstimmte. Sie unterscheidet sich nur in der Zugabe von Benzin. Wir erreichten ein lebhaftes Kochen bei einer Temperatur von 40° C.

Methode VII und VIII stellen Arbeitsvorschriften in einer Stickstoffatmosphäre dar, die es erlauben, jegliche Oxydationsvorgänge zu vermeiden.

Methode VII.

I.) Aus 2 ml Serum wurde entsprechend der Methode VI das Vitamin A extrahiert. Ich setzte einen Reinenversuch an, mit 4 bis 6 Hagedorn - Jensen - Gläsern, die ich mit durchbohrten Gummistopfen verschloß und mit Glasrohren und Gummischläuchen untereinander verband. Der Versuch wurde in einem Wasserbad bei 40° C unternommen.

II.) Methode VIII.

An Stelle des Ausschüttelns wurde die Verseifung in einem Stickstoffstrom durchgeführt.

Es zeigte sich, daß die ersten Gläser regelmässig überschäumten. Zwei Ursachen waren dafür verantwortlich:

a) Das Gemisch mußte sich der Umgebungstemperatur angleichen.

5.2 Das Gemisch wurde als oberflächennormierte Schmelzungen.

Es wurden deswegen die Methoden VII und VIII benutzt, indem ich die ersten Gläser unverseift ließ. In vielen Fällen trat bei den verseiften Gemischen in der unteren Phase eine Braunfärbung auf, die jedoch nicht in die Petrolätherphase übergang. Der Stickstoffstrom wurde etwa eine halbe Stunde durchgeleitet. Anschließend überführte ich die Petrolätherphase mit Hilfe eines Saugtrichters in ein 40 ml fassendes Reagenzglas.

Bei der Methode V wurde angegeben, daß ein Zusatz von 1,5 ml einer 10 % Lösung von Hydrochinon in absolutem Alkohol eine höhere Ausbeute an Vitamin A ergeben soll. Die Versuche ergaben eine Braunfärbung der ganzen Lösung. Aus diesem Grunde wurde auf eine weitere Erprobung verzichtet.

Die Petroläther - Vitamin A - Phase wurde nach Methode I im Exsikkator eingengt. Bei meinen Versuchen stand ein Vakuumtrockenschrank Type RVT 300 der Firma Heraeus, Hanau, zur Verfügung. Mit einer Vitamin A - Standard - Lösung wurde geprüft, ob beim Einengen Verluste eintreten.

Vorgehen:

I.) Die Standard - Lösung wurde direkt mit der Barro-Price - Reaktion gemessen.

II.) 2 ml der Standard - Lösung wurde nach Methode II

mit Alkohol und Petroläther versetzt und in der Vakuumtrockenschrank gestellt. Bei einer Temperatur von 40°C evakuierte ich den 300 l fassender Raum mit einer Wasserstrahlpumpe auf 45 Torr. Wegen der grossen Schwankungen des Wasserdruckes, die ein mehrmaliges Vollaufen verursachte, wurde ein Rückflußventil eingebaut.

Die Versuche ergaben, daß beim Evakuieren keine Verluste auftraten.

Die gelb gefärbten Proben, die in der Reagenzglasröhre bzw. Erlenmeyerkolben wurden in 2 ml Chloroform aufgelöst. Zur kolorimetrischen Auswertung verwandte ich die Carr-Price - Reaktion mit 2,5 - 3,0 % ATC in Chloroform-Lösung, die als die empfindlichste Methode angesehen wird. Beim Einspritzen des ATC mit der Fortunapipette zeigte sich ein maximaler Anstieg, der mit Beendigung der Zufuhr sofort bis zu einem Skalenpunkt abfiel, wo er mehrere Sekunden verharrte. Dies hat seine Ursache:

- I.) Beim Einspritzen bilden sich Schlieren, die den Lichtstrahl verschieden brechen.
- II.) Es traten häufig Luftbläser auf.

Im Beginn der Versuche wurden die Messungen, wie in Methode I beschrieben, durchgeführt. Der gelbe Rückstand wurde jedoch in 2 ml Chloroform aufgelöst, in die Messkuvette

gebracht und in den Kolorimeter eingestellt. Dann spritzte ich rasch 4 ml ATC in Chloroform mit der Fortunapipette ein. Die Werte lagen fast alle um das Doppelte höher als von anderen Autoren angegeben wurde. Ich führte deswegen die Messung folgendermaßen durch:

Das ATC wurde ausserhalb der Messapparatur eingespritzt und die Messküvette rasch in den Strahlengang eingestellt. Die Skalenwerte stimmten mit den bisher gefundenen Werten überein.

Im Laufe der Messungen zeigte sich die einfache Messpipette der Fortunapipette überlegen. Es konnte das ATC damit kontinuierlicher eingespritzt werden.

Zur kolorimetrischen Messung wurden folgende Apparate benutzt:

I.) Ein Galvanometer Type MGF 3 mit einer Empfindlichkeit pro mm von $2 \cdot 10^{-9}$ A und einem Eingangswiderstand von 4500Ω . Die Messskala war in IE angegeben und auf 100 ml Serum geeicht.

II.) Als Lichtquelle wurde eine Mikroskopierlampe mit einer Birne der Firma Osram mit 220 - 225 V und 15 Wc 22 verwendet, der ein Rotfilter - Interferenzlinienfilter $D_{\max} = 615$ der Firma Schott u. Gen., Mainz-vorgeschaltet war.

III.) Ein Spannungsgleichhalter-Type T rgl 220/100 9 Sv

Nr. 6412/1 der Firma Siemens-Halske mit der Eingangsspannung $220 \pm 15\%$ V, der Ausgangsspannung von $220 \pm 1\%$, der abgegebenen Leistung von 100 VA und der Frequenz von 50 Hz war der Mikroskopierlampe vorgeschaltet.

IV.) Die Lichtabsorption wurde durch ein Photoelement gemessen, das in einem Becherglaskolorimeter der Firma Dr. B. Lange angebracht war. Der Küvettereinsatz faßte eine Rundküvette von 18 mm lichter Weite.

Nach längerem Stehenlassen geht bei der ATC - Zugabe die blaue Farbe in eine rotviolette über. Messungen vorzunehmen, war nicht möglich, da der Farbumschlag nur zeitweilig bei sehr hohem Vitamin A - Gehalt auftrat. Die Farbdauer lag zwischen 10 bis 30 Minuten.

Bei allen Versuchen ist auf eine absolute wasserfreiheit zu achten, da bereits Spuren eine Trübung verursachen, die eine Messung unmöglich macht. Aus diesem Grunde wurde das ATC mit Na_2SO_4 wasserfrei gemacht. Einige Autoren geben bei ihren Messungen Essigsäureanhydrid zu. Es konnte darauf verzichtet werden, weil nur zu Beginn der Versuche Trübungen auftraten. Die Ursache lag darin, daß nach dem Einengen beim Abstellen des Vakuumtrockenschrankes die Gläser sofort herausgenommen wurden, so daß die Wände beschlugen. Ich ließ darum den Apparat erst langsam abkühlen.

An 28 Patienten der Medizinischen Klinik wurden Resorptionsversuche mit synthetischen Vitamin A - Präparaten in verschiedenen Lösungsformen unternommen und der Anstieg des Vitamin A - Blutspiegels kontrolliert.

Es wurden folgende Präparate verwendet:

Präparate mit ölgelöstem Vitamin A-Alkohol oder Ester und verschiedenen Zusätzen anderer Vitamine (B_1 , C, D_3)

- 1.) Lemavit Nr. 1 enthält in 1 g des Inhaltes 0,002 g Vitamin A - Alkohol (Roche) = 74000 IE in 5 ml = ca 506000 IE Vitamin A. Außerdem sind enthalten pro 5 ml

3 000 IE Vitamin A - Ester)	
+ 500 IE Vitamin D_3)	entsprechend der
+ 250 IE Vitamin C)	norm. Standardi-
+ 333 IE Vitamin B_1)	sierung im han-
	delsüblichen Lemavit.

- 2.) Lemavit Nr. 2 enthält in einem Gramm des Inhaltes 0,002 g Vitamin A - Alkohol (Roche) = 74 000 IE oder in 5 ml = ca 506 000 IE Vitamin A. Außerdem sind enthalten pro 5 ml

250 IE Vitamin C)	
+ 333 IE Vitamin B_1)	

Der Normalanteil an Vitamin A - Ester und Vitamin D_3 des handelsüblichen Lemavit ist also hier weggefallen.

- 3.) Lemavit Nr. 3 enthält in 1 g des Inhaltes 0,1244 g Vitamin A - Ester - Konzentrat = 74 640 IE Vitamin A

oder in 5 ml = ca 512 000 IE Vitamin A.

Außerdem sind enthalten pro 5 ml :

3 000 IE Vitamin A - Ester)	
+ 500 IE Vitamin D ₃)	
+ 250 IE Vitamin C)	
+ 333 IE Vitamin B ₁)	

entsprechend der normalen Standardisierung im handelsüblichen Lemavit.

B.) Vitamin A - Präparat mit A - Alkanol in feinsten Emulsion.

"A-Mulsin" 600 000 IE in 10 ml enthaltend.

Vorgehen:

1. Es wurde 20 Patienten zumeist nach dem Frühstück 5 - 6 ml Blut entnommen und hiervon jeweils 5 Patienten 100 000 und 500 000 IE und 8 Patienten 300 000 IE des Vitamin A - Esters (1-3) peroral gegeben. In Abständen von 2 Stunden über insgesamt 8 Stunden wurde der Serumvitamingehalt verfolgt. Waren die Versuchspersonen Patienten, wurde dies besonders vermerkt, da nach Angaben einer Reihe von Autoren die Resorption bei nichtkranken Personen nur sehr gering sein soll.
2. In weiteren Patienten wurde 100 000, 300 000 und 500 000 IE des zweiten Präparates verabfolgt und ihnen - wie oben - die Blutproben zur Auswertung entnommen.

Darauf wurde das Blut 10 Minuten scharf zentrifugiert und das Vitamin A nach der Methode II extrahiert; das Extrakt im Vakuumtrockenschrank eingeengt und nach der Carr - Price - Reaktion kolorimetrisch gemessen.

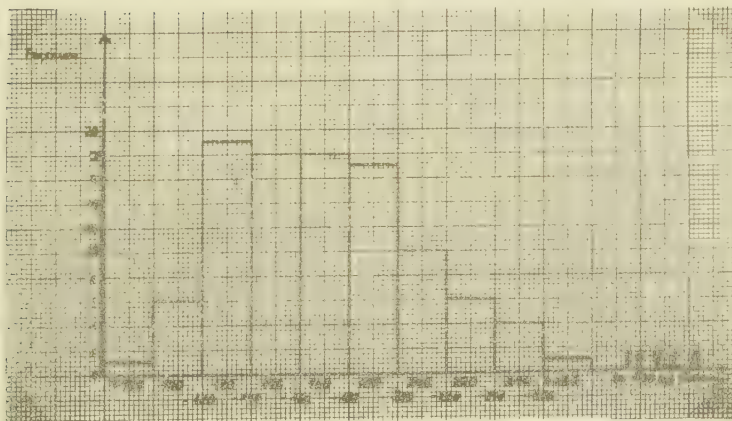
E r g e b n i s s e

Die direkte Extraktion des Vitamin A aus dem Serum nach Methode I wurde von Wigger an 100 normalen Versuchspersonen vorgenommen. Es handelt sich um Personen, die ohne internen Befund waren. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

Tab. 1

Vitamin A - Normalspiegel.

	unter 100 IE	1 Person
	zwischen 100-120 IE	6 Personen
"	120-140 IE	19 "
"	140-160 IE	18 "
"	160-180 IE	18 "
"	180-200 IE	17 "
"	200-220 IE	10 "
"	220-240 IE	6 "
"	240-260 IE	4 "
	über 260 IE	1 Person



Aus der Tabelle geht hervor, daß der Überwiegende Teil zwischen 120 - 220 IE bei einem Mittelwert von 170 IE liegt. Sämtliche Werte bezogen sich auf 100 ml Serum.

Meine Ergebnisse zur Erprobung der Methode II beruhen auf:

1.) Mischserum von Patienten der Medizinischen Klinik.

Es wurden 32 Auswertungen unternommen und ein Mittelwert von 142 IE (bezogen auf 100 ml Serum) gefunden. Die Schwankungsbreite betrug 15 IE.

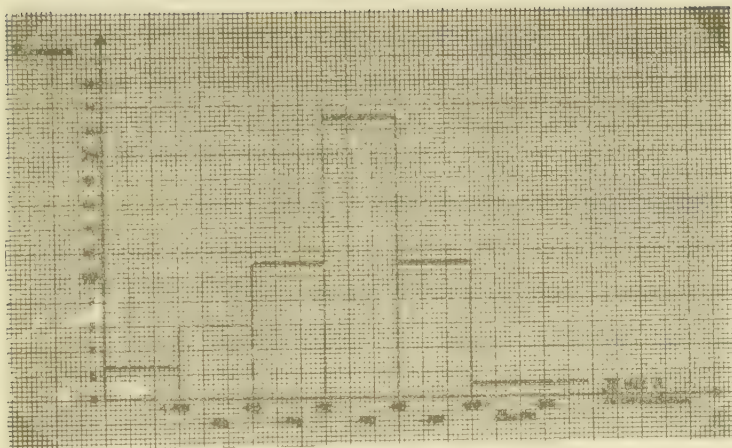
2.) Bei der Untersuchung des Serums von 50 Patienten wurde der interne Befund mit aufgenommen.

Die Verteilung ergab folgendes:

Tab. 2 und Abb. 2

Vitamin A - Spiegel an Patienten

unter 100	IE	3 Personen
zwischen 100-120	IE	6 Personen
"	120-140 IE	11 "
"	140-160 IE	23 "
"	160-180 IE	6 "
über 180	IE	1 Person



Die niedrigen Werte unter 120 IE wurden fast ausschließlich bei Leberkranken gefunden. Der größte Teil des Vitamin A - Blutspiegels liegt zwischen 120 und 160 IE, bei einem Mittelwert von 155 IE. Die relativ niedrigen Werte gegenüber der Methode I liegen darin begründet, daß die Messung bei Methode II im Frühjahr durchgeführt wurden. Von einer Reihe Autoren, Stepp und Wendt (44), Franke (11), wurde dieses bestätigt.

In den folgenden Untersuchungen wurden an Albinoratten Resorptionsversuche unternommen. Es wurde dabei auf zwei verschiedenen Wegen vorgegangen.

1.) 10 Albinoratten erhielten mit einer Schlundsonde 1 ml

rovital (= 150 000 IE der Firma Hoffmann - La Roche).
Nach einer Stunde wurden die Tiere durch Genickschlag getötet. Die Leber und der Darmtraktus herauspräpariert. Die Leber teilte ich, bestimmte das jeweilige Gewicht und verwandte den einen Teil mit dem Darminhalt für Verseifung, der andere Teil der Leber diente zur Bestimmung des Vitamin A - Gehaltes.

Tab. 3 Vitamin A - Spiegel bei Ratten

<u>Gewicht der Ratten</u>	<u>Gewicht der Leber</u>	<u>IE</u>
99,30 g	1,80 g	330
104,00 g	2,70 g	90
83,85 g	1,90 g	110
110,02 g	3,05 g	210
80,15 g	2,00 g	460
100,16 g	3,90 g	250
74,76 g	2,05 g	430
135,13 g	3,75 g	200
139,82 g	3,70 g	290
116,20 g	3,80 g	140

2. 1. wurden 2 Ratten je 1 ml eines Vitamin A - Präparates, das 150 000 IE/ml enthielt, in die Schwanzvene injiziert.

Vorgehen:

Vor der Injektion wurden die Schwänze der Ratten einige Minuten in heißes Wasser gehalten und das Blut in der Schwanz-

vene leicht gestaut. Eine Stunde nach der Injektion wurde das Tier mit 0,75 ml einer 10 %igen Lösung Thiogenal durch i.p. Applikation und auf ein Präparierbrett gebracht. Ich eröffnete den Bauch- und Brustraum mit einer Schere von den unteren Extremitäten her und entnahm mit einer 20 ml fassenden Rekordspritze das Blut aus dem rechten Ventrikel des Herzens. Anschließend wurden sämtliche Organe herauspräpariert, gewaschen und mit einem Filterpapier gewogen. Ich zentrifugierte das Blut (10 Minuten) und extrahierte das Vitamin A aus dem Serum nach Methode II. Die Organe wurden dagegen nach Methode IV behandelt und der Vitamin A-Spiegel nach der betreffenden Methode mit der Carr-Price-Reaktion gemessen. Das Gewicht der Ratten betrug:

1.) 119,04 g

2.) 106,00 g

Das resorbierte Vitamin A verteilte sich auf die Organe wie folgt:

Tab. IV.

ad 1.		IE
Fett	3,39 g	980
Muskel	4,12 g	15 000
Milz	0,40 g	950
Hoden	2,36 g	340
Dünndarm	3,96 g	2 350
Dickdarm	2,70 g	1 200
Lunge	1,02 g	1 000
Gehirn	1,10 g	650

		IE
Leber	4,42 g	19 500
Herz	0,64 g	1 900
Niere	1,11 g	1 870
Magen	3,30 g	750
Blut-Serum	2 ml	16 500

Sa. 62 690 IE

Tab. V

ad 2.

		IE
Dickdarm	4,36 g	1 470
Dünndarm	5,86 g	2 800
Leber	5,68 g	24 500
Niere	0,96 g	1 800
Muskel	3,53 g	11 000
Fett	5,52 g	1 030
Milz	0,40 g	450
Magen	3,00 g	600
Lunge	1,67 g	880
Herz	0,45 g	2 250
Hoden	2,19 g	550
Gehirn	1,12 g	320
Blut-Serum	2 ml	18 000

Sa. 57 550 IE

Nach Methode V wurde Mischserum mit 3 % alkoholischer NaOH verseift, mit 96 % Aethylalkohol enteweißt und das Vitamin A mit Petrolaether extrahiert. Beim Ausschütteln des Gemisches mit dem Schüttelapparat (I) bildete sich eine grünlich - gelbe flockige Suspension. Nach 5 - 10 Minuten setzte sich der Petrolaether ab. Es sollte festgestellt werden, ob bei der Verseifung eine höhere Vitamin A - Ausbeute erzielt werden konnte, wie von einer Reihe von Autoren behauptet wird. Die Messungen stimmten mit der Methode II überein.

Tab. VI

150	145
155	150
150	160
145	145
150	138
150	142
142	145
138	138
145	145
135	145

Die maximale Schwan-
kungsbreite betrug bei
einem Mittelwert von
146 IE 25 IE.

Bei den Verseifungsversuchen von Rattenorganen verwendeten wir wiederum Albinoratten. Es wurde dabei wie bereits bei den unverseiften Organen beschrieben vorgegangen.

Mit einer Schlundsonde wurde 10 Albinoratten 150 000 IE eines Vitamin A - Präparates peroral gegeben. Anschließend tötete ich sie und präparierte die Leber und den Darmtraktus heraus.

4.) Die Leber wurde nach Methode IV behandelt und das Vitamin A mit Petroläther extrahiert. Es sollte die Methode II der Methode IV gegenübergestellt werden, um vergleichen zu können, ob bei der Verseifung eine höhere Vitaminausbeute erzielt wird.

Tab. VII

<u>Lebergewicht</u>	<u>IE</u>
1.) 2,15 g	400
2.) 3,70 g	60
3.) 2,30 g	105
4.) 2,45 g	305
5.) 2,00 g	485
6.) 2,90 g	320
7.) 1,55 g	630
8.) 2,60 g	330
9.) 3,05 g	455
10.) 2,45 g	400

B.) Ich untersuchte den Darminhalt, um die vom Körper nicht resorbierte Vitamin A - Menge festzustellen.

Vorgehen:

Ich trennte den Darm vom Magen ab und zog eine 20 ml fassende Pipette mit Petrolaether auf. Dann setzte ich die Spritze auf ein Ende des Darmes und entfernte den Darminhalt, indem ich den Petrolaether unter Druck durchfließen ließ. Die Gesamtmenge des durchgeflossenen Petrolaethers betrug 100 ml. Die Kotmassen wurden in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen. Anschließend brachte ich den Magen in den Kolben, schnitt ihn mit einer Schere auf und schüttelte kräftig, damit keine Rückstände an der Wand zurückbleiben. Darauf wurde der Magen herausgenommen. Ich versenkte den Darminhalt nach Methode V.

Tab. VIII

Gewicht der Ratte		Gewicht des Darminhaltes	IE
1.)	99,30 g	6,60 g	1 900
2.)	104,00 g	8,50 g	1 450
3.)	83,85 g	8,00 g	2 150
4.)	110,02 g	9,00 g	2 700
5.)	80,15 g	8,50 g	1 800
6.)	100,16 g	8,80 g	2 600
7.)	74,76 g	5,85 g	2 800
8.)	135,13 g	9,30 g	2 500

	Gewicht der Ratte	Gewicht des Darminhaltes	IE
9.)	139,82 g	11,00 g	3 000
10.)	116,20 g	9,50 g	1 000

Zur Kontrolle wurden zwei Albinoratten 1 ml (150 000 IE) Vitamin A in die Schwanzvene injiziert. Sie wurden mit 0,75 ml Thiogenal betäubt. Ich öffnete den Bauchraum und punktierte sofort das Herz. Das Blut wurde 10 Minuten scharf zentrifugiert. Anschließend präparierte ich die Organe heraus, spülte sie und wog sie auf einem kleinen Filterpapier. Die Organe wurden nach Methode V (A) homogenisiert und die Retrolaetierphase im Vakuumtrockenschrank eingeengt.

Tab. IX.

Das Gewicht der Ratte betrug 150,98 g.

	Gewicht	IE
Leber	5,85 g	13 000
Gehirn	1,50 g	1 290
Muskel	5,90 g	15 000
Niere	1,62 g	1 390
Fett	7,58 g	2 320
Herz	0,45 g	1 400

Tab. IX

Gewicht		IE
Magen	2,45 g	510
Dünndarm	7,50 g	2 350
Dickdarm	2,98 g	1 155
Lunge	1,57 g	2 490
Milz	0,63 g	400
Blut-Serum	2 ml	16 000
		a.57 142 IE
		=====

Tab. X

Das Gewicht der Ratte betrug 237,40 g.

Gewicht		IE
Leber	10,75 g	17 500
Gehirn	1,50 g	195
Muskel	11,80 g	12 200
re. Niere	1,70 g	635
1) lk. Niere	2,85 g	700
Fett	5,56 g	1 160
Herz	1,50 g	1 295
Magen	5,16 g	935

1) Bei der linken Niere handelt es sich um eine y-dronephrose.

Tab. X

	Gewicht	IE
Dünndarm	7,76 g	2 400
Dickdarm	7,70 g	1 245
Lunge	2,61 g	2 500
Milz	3,48 g	780
Hoden	3,51 g	300
Blut-Serum	2 ml	17 700
		Sa. 59 545 IE
		=====

a.) Nach Methode VII wurde Vitamin A in einer Stickstoff-atmosphäre aus Mischserum extrahiert. Die Versuche sollten darüber Auskunft geben, ob Oxydationsvorgänge während der Extraktion vor sich gehen, die eine Abnahme des Vitamin A - Gehaltes zur Folge haben.

Tab. XI

I	II	IE
150	145	150
145	150	150
150	130	145
145	142	145
150	142	
145	145	
148	150	
145	145	

Die Messungen ergeben, daß durch Oxydationen bei den anderen Methoden keine Verluste eintreten.

Der Mittelwert liegt bei 143 IE, bei einer Schwankungsbreite von ± 10 IE.

b.) Zur Kontrolle dessen, ob nicht eventuell Verluste bei der Stickstoffdurchleitung auftraten, wurde eine Versuchsreihe mit einer Vitamin A - Standardlösung, die in 1 ml 2 000 IE enthielt, aufgestellt.

Tab. XII

IE	IE
2 200	1 900
2 100	2 050
2 200	2 100
2 200	2 050
2 150	2 100
1 800	2 200
1 900	1 850
2 000	1 900
2 000	1 800

Der Mittelwert beträgt:

2 028 IE

Die Schwankungen liegen in der Norm, da eine Fehlerbreite von 10 % als normal bezeichnet wird.

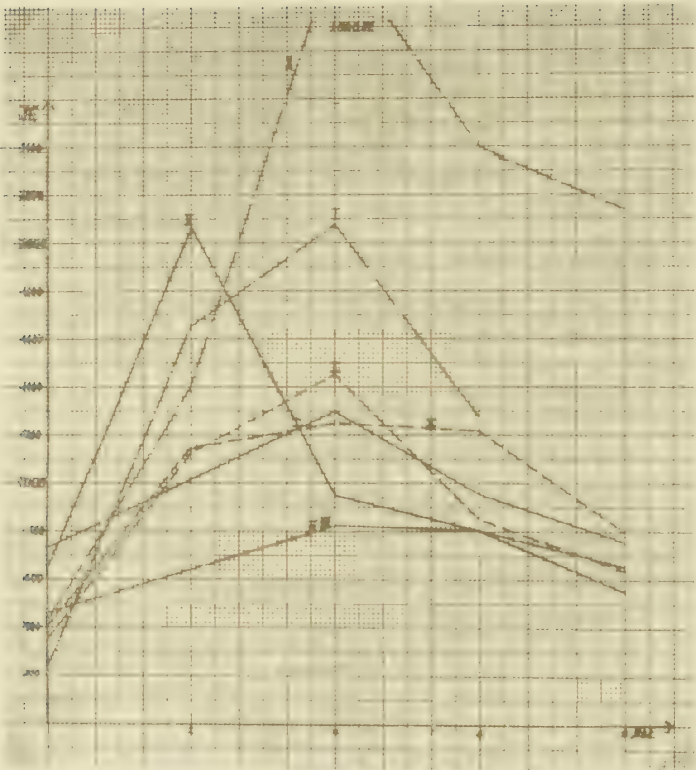


Abb. 3 Belastungsversuch an 7 Patienten mit je 100 000 IE (2 Pat. rot) 300 000 (3 Pat. schwarz) 500 000 (2 Pat. grün), Abszisse Zeit in Stunden, Ordinate IE. Vitamin A in 100 ml Serum. Das Präparat enthielt in 5 ml 3 000 IE Vitamin A-Ester, 500 000 IE Vitamin A-Alkohol sowie 500 IE Vitamin D₃, 250 IE Vitamin C und 333 IE. Vitamin B₁.

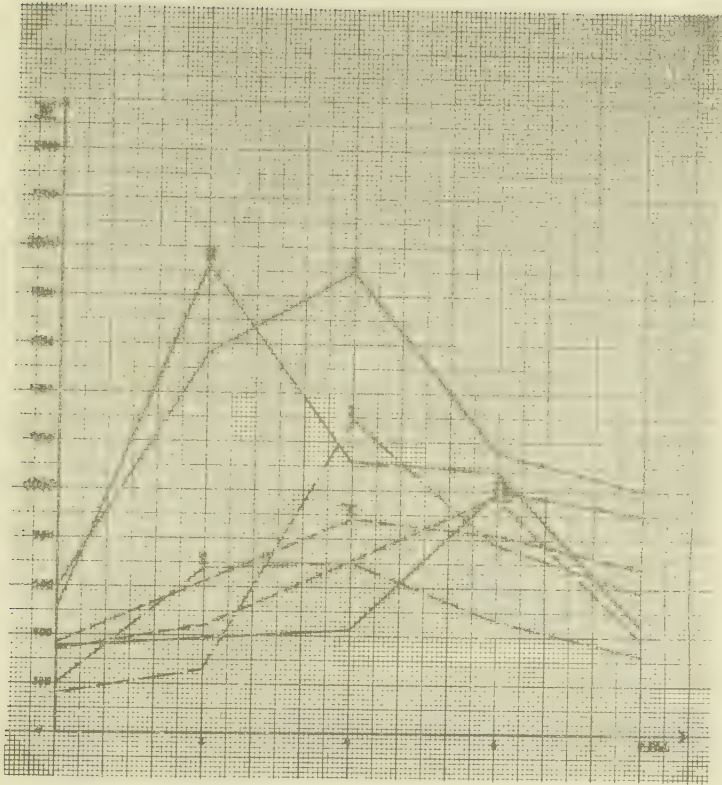


Abb. 4 Belastungsversuch an 7 Patienten mit 100 000 IE (2 Pat. grün), 300 000 IE (2 Patienten hatten gegessen, 1 Pat. (N) war nüchtern, schwarz) und 500 000 IE (2 Pat. rot). Das verabreichte Präparat enthielt in 5 ccm 500 000 IE Vitamin A-Alkohol und 250 IE Vitamin C und 333 IE Vitamin B₁.

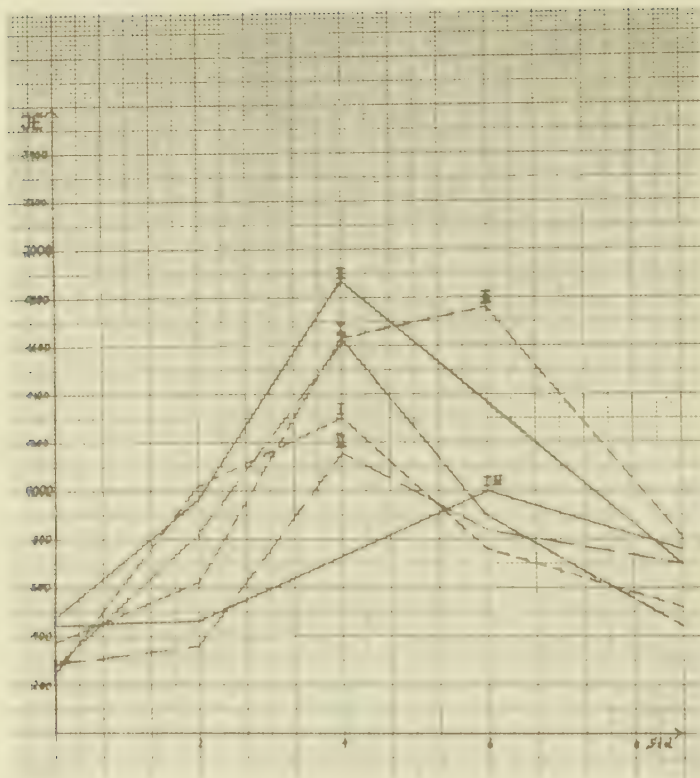
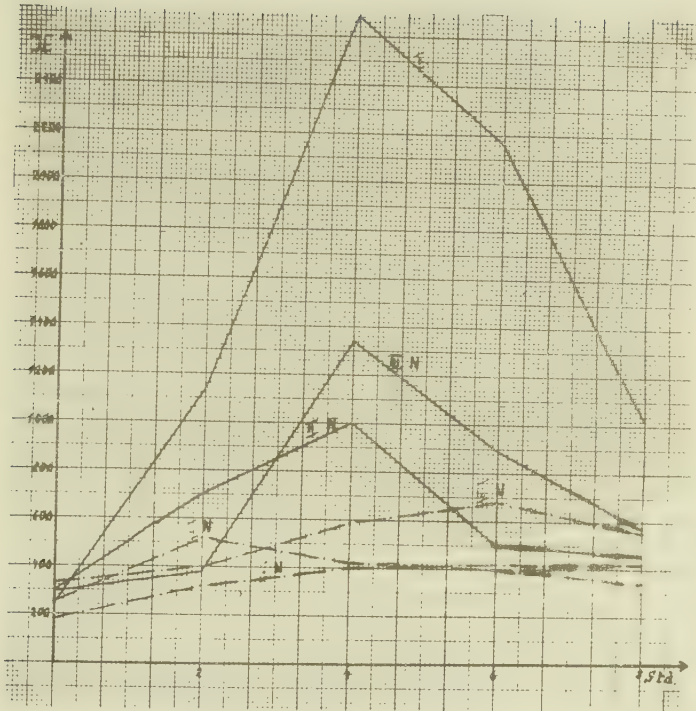


Abb. 5 Belastungsversuch an 6 Patienten mit 100 000 IE (2 Pat. grün), 300 000 IE (2 Patienten, davon einer nüchtern (N), schwarz), 500 000 IE (2 Pat. rot). Das Präparat enthielt in 5 ccm 500 000 IE Vitamin A-Ester sowie 500 IE Vitamin D₃, 250 IE Vitamin C und 333 IE Vitamin B₁.



bb. 6 Belastungsversuch an 6 Patienten mit jeweils 100 000 IE (3 Pat., sämtlich nüchtern, grün), 3 Patienten mit 300 000 IE, davon 2 nüchtern, schwarz. Verwendet wurde eine Vitamin A-Emulsion, die in 10 ccm 600 000 IE enthielt.

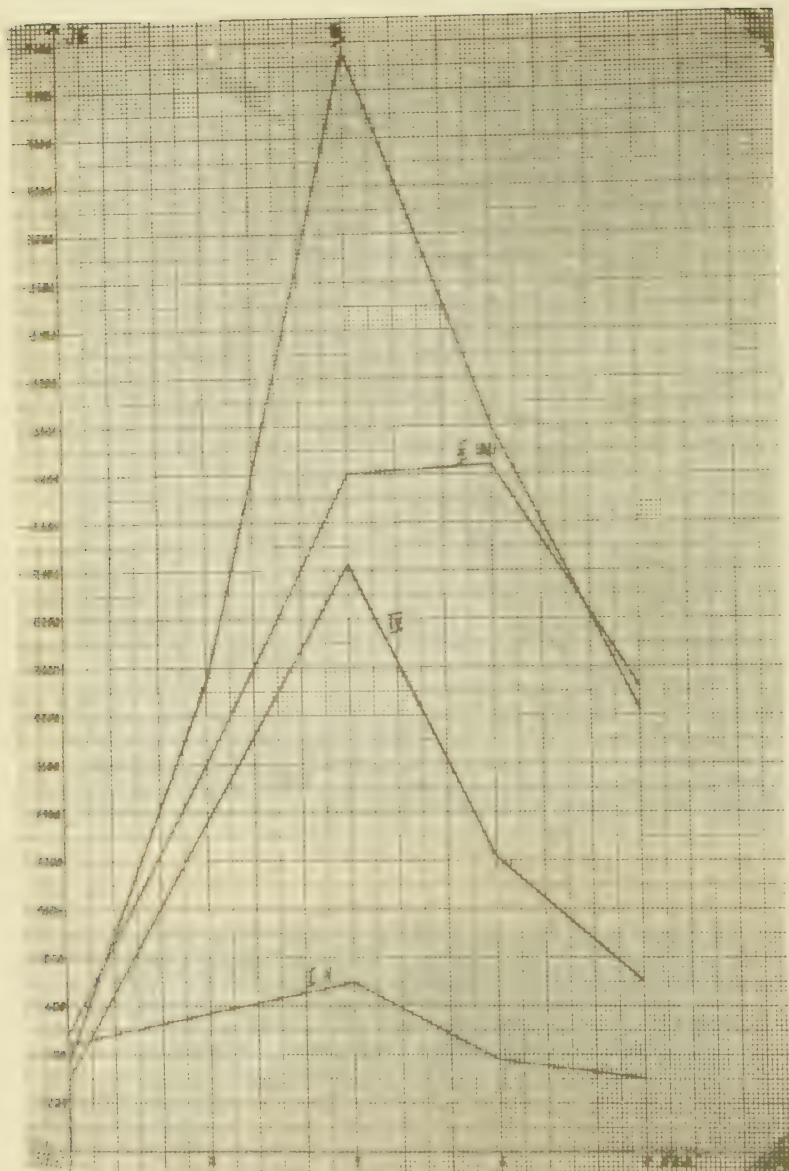


Abb. 7 Belastungsversuch mit 500 000 IE an 4 Patienten. Davon war 1 Pat. nüchtern (rot). Als Präparat wurde eine Vitamin A-Emulsion verwendet, die in 10 ccm 600 000 IE enthielt.

D i s k u s s i o n

Die Vitamin A-Werte im Serum geben einen Eindruck vom durchschnittlichen Vitamin A-Spiegel im Blut und der großen Variationsbreite desselben.

Saksela (48) gibt 1940 an:

unter 120 IE unbefriedigende Werte

120 - 150 IE Grenzwerte

150 - 225 IE befriedigende Werte

Über 225 IE gute Werte.

Diese Werte werden von Groth a. Skurnik (13) und Wald, Brouha a. Johnson (60), Yiengst a. Shock (67), S.Pisaz (71) bestätigt. H.Wendt (59) unternahm ausgedehnte Untersuchungen über den Vitamin A-Spiegel und stellte bei 400 Personen einen Mittelwert von 160, 190, 165, 165 IE fest. Nach Stepp u. Wendt (50) und Franke sollte der Vitamin A-Spiegel im Sommer und Herbst höher liegen, als im Frühjahr. Bei den Untersuchungen von Wendt (59) vom Herbst 40 - Frühjahr 42 kommt dieser Unterschied nicht zum Ausdruck. Die Ansicht von Stepp u. Wendt (50) und Franke (11) findet durch einen Vergleich der Mittelwerte von Kimbel u. Wigger (59), die im Sommer und Herbst gefunden wurden, mit den eigenen Werten ihre Bestätigung.

Im Gegensatz zu den hohen Vitamin A-Werten im Serum werden von Yudkin (66), With (61), Gonelle et Raoul (15), Wagner (65), Skalongne (49), Dienst u. van Bebber (6) erheblich niedrigere Werte (zwischen 40 u. 170 IE) an-

gegeben, desgleichen liegen die Nüchternwerte bei Le Page u. Pett (27) abnorm niedrig.

Die Unterschiede bei den zitierten Arbeiten haben ihre Ursache in den unterschiedlichen Bestimmungsverfahren. Nach den neueren Angaben liegt der Vitamin A-Spiegel der meisten Menschen zwischen 100 und 250 IE. Von Wenit (59) wird ein sehr niedriger Vitamin A-Wert bei Leberkrankheiten, wie Hepatitis, angegeben. Dies kann von uns bestätigt werden. Desgleichen tritt bei fieberhaften Infekten ein Absinken des Vitamin A-Spiegels ein, um beim Abklingen des Fiebers wieder anzusteigen: Aron (1) und Thiele (54). Andererseits werden Boch (5) und Klausen et al. (3) bei Alkoholkonsum eine endogene Vitamin A-Mobilisation mit Erhöhung des Serumspiegels über einem Zentrum von etwa 10 Stunden. Ähnlich tritt bei Sympathicus - Foller Meitron (190) oder direkter Splachnusreizung Thiele u. Junginski (53), (Hundeversuch) eine Erhöhung des Blutvitamin A-Spiegels um durchschnittlich 25 %, im Einzelfall bis zu 300 % auf, kehrt aber in sehr kurzer Zeit auf den ursprünglichen Wert zurück.

Nach Wenit (59), Dora et al. (60), Wells (62), sowie Wenit (59) u. Wenit (43) ist der Vitamin A-Spiegel vom Lebensstand abhängig, indem besser situierte Personen höhere Werte aufweisen. Dies fand ich bei meinen Versuchen bestätigt.

Bei der Extraktion des Vitamin A aus dem Serum gehen die Autoren nach verschiedenen Methoden vor: Kirk und Chieffi (23) versetzen das Plasma von Oxalatblut mit Alkohol und kochen mit KOK im Rücklaufkondensator. Wolff (62), Thiele und Scherff (55) Pett und Le Page (30), Lanzing (25) sowie Eekelen und Emmerie (9) verseifen Serum mit KOH auf kochendem Wasserbad.

Dagegen verseifen Willstaedt und With (63), Lanzing (25), Kirk und Chieffi (23), Wagner (65), Wolff (62), und von Eekelen und Emmerie (9) in der Kälte und extrahieren das Vitamin A mit peroxydfreiem Aether. Um eine Oxydation des Vitamin A während der Extraktion zu vermeiden, arbeiten die meisten Autoren in einer N_2 oder CO_2 - Atmosphäre.

Diesen Methoden steht die der direkten Extraktion mit Petrolaether nach vorheriger Enteiweißung mit 96 % Aethylalkohol gegenüber: May und McCreary (34), Clausen und McCoord (4), Kimble (22), Groth und Skurnik (13) und Kramer et al. (24).

Es ist das Verdienst von S. Yudkin (66), die einzelnen Methoden überprüft zu haben. Er fand, daß die direkte Extraktion des Vitamin A mit Petrolaether den anderen Methoden überlegen ist. Bei meinen Versuchen fand ich die Ergebnisse von Yudkin bestätigt. Ich stellte fest, daß die Verseifung weder bei Hydrochinonzusatz noch bei der Stickstoffdurchführung einen Einfluß auf die Aus-

beute des Vitamin A aus dem Serum hatte.

Zu Beginn dieses Jahrhunderts stellte Stepp (44) fest, daß weiße Mäuse, mit einer von ihren alkohol-äther-löslichen Substanzen befreiten, sonst ausreichenden Nahrung, nicht am Leben erhalten werden konnten. Diese Erkenntnis machte man sich beim Xerophthalmietest, der zugunsten des Wachstumsversuches in den Hintergrund getreten ist, zunutze. Man ernährt die Ratten bis zum Wachstumsstillstand vitamin A-frei und mist anschließend die täglichen Vitamin A-Gaben bis zum Wachstumsbeginn.

Nach Verzár (50) soll das Vitamin A, das als Provitamin vom Säugetier aufgenommen wird, nur bei Vorhandensein von Fett vom Darm aufgenommen werden, umgekehrt sei eine Fettersorption nur bei Anwesenheit von Vitamin A möglich. Versuche von Drummond (8), v. Euler (10), Greaves und Schmidt (17), sowie Wendt (50) ergaben, daß bei einem Gallenverstopf und starken Fettersorptionsstörungen Mangelercheinungen auftreten. Wahrscheinlich wird das Vitamin A um so besser resorbiert, je mehr ungesättigte Fettsäure zugegeben werden, denn durch den stark ungesättigten Charakter ist das Vitamin A allen chemischen Einwirkungen gegenüber äußerst labil. Deswegen zeigt es sich im Tierkörper vornehmlich in veresterter Form.

Bei meinen Resorptionsversuchen an Ratten zeigte sich eine ausgesprochen gute Resorption. Bereits eine Stunde nach

der peroralen Gabe von 1 ml (150 000 IE) eines Vitamin A-Präparates konnten nur noch Werte von 2 000 bis 2 500 IE festgestellt werden. Bei Untersuchungen am gesunden Menschen beobachtete man eine Resorption von 90 %, wenn die Nahrung genügend Fett enthält. Bei fettarmer Nahrung gehen etwa 50 % des zugeführten Vitamins verloren. Die intensivste Resorption von Emulsionen findet nach Volk und Popper (58) im oberen Teil des Jejunums statt, während bei öligen Lösungen die Spitze der Resorption öfters im mittleren und unteren Jejunum zu finden ist.

Nach W. Stepp, J. Kühnau und H. Schroeder (52) erfolgt die Spaltung der Carotinoide in der Leber mit Hilfe eines Fermentes, der sogenannten Carotinase, die jedoch nur in Gegenwart des Thyroxins der Schilddrüse wirksam ist. Ich untersuchte bei Ratten nach einer peroralen Gabe von 150 000 IE den Gehalt an Vitamin A in der Leber. Trotz der guten Resorption im Darmtraktus wurden maximal in der Leber 1 100 IE gefunden. Dies ist nur möglich, wenn bereits in der Darmwand Umbauvorgänge in Form einer Polymerisation oder einem Abbau vor sich gegangen sind und deswegen keine Carr-Price-Reaktion zulassen.

Tonutti (70) weist darauf hin, daß das Vitamin A wahrscheinlich an die Plasmosomen gebunden ist, da die Plasmosomen bei Vitamin A-Mangel verschwinden.

Bei Organuntersuchungen an Ratten spritzte ich eine Vitamin-Tropflösung intravenös. Die Injektion wurde gut vertragen.

In diesem Zusammenhang wäre zu diskutieren, ob man nicht in akuten Fällen auch beim Menschen z.B. bei der Xerophthalmie, die - wie E.Holm (20) nachgewiesen hat - die Folge eines Vitaminmangels ist, Vitamin A intravenös spritzen sollte.

Bei einer Ratte fand ich eine gleichmäßige Verteilung auf das ganze Körpergewicht. Scheinbar wurden 170 000 IE wieder gefunden. Der Vergleich des gewichtsmäßig zu erwartenden Gehaltes von Leber und Muskel für die tatsächlichen Werte haben jedoch ergeben, daß in der Leber das Doppelte - in den Muskeln etwas mehr - gefunden wurde. Das Fett enthält nur wenig Vitamin A. Dies mag an einer schlechteren Durchblutung oder einem geringeren Stoffwechsel liegen.

Nach Le Page und Pett (25) liegen die Nüchternwerte des Blutserums bei gesunden Menschen sehr niedrig (52-73 IE). Auch bleibt der Anstieg bei einem Belastungsversuch nach einer oralen Gabe von Vitamin A unwahrscheinlich gering, was sich bei den eigenen Versuchen bestätigt findet. Es steht allgemein fest, daß der Vitamin A-Spiegel bei ein- und demselben Individuum seinen konstanten Wert hat, auf den er nach vorübergehender erhöhter Forderung wieder zurückkehrt. Es sei denn, daß der Patient vor dem Belastungsversuch einen Vitaminmangel hatte. Dies findet man bei Resorptionsversuchen, als auch bei langfristigen Belastungen: Robertson und Morgan (42), Wickmann und Harris (56), Lewis, Bodansky und Haig (28) und Aron (1).

Sobel, Besman und Kramer (46) geben an, daß der Maximalwert

bei der Verwendung von Vitamin A-Emulsion früher eintritt, als bei öligen Präparaten. Dies kann nach den eigenen Ergebnissen und denen von Kimbel und Wigger (69) nicht bestätigt werden. Desgleichen findet sich kein Anhalt dafür, daß der Maximalanstieg des Blutserums bei jüngeren Menschen zeitlich früher liegen soll, wie es von Yiengst und Schock (67) angegeben wird.

Die Gegenüberstellung von Vitamin A-Emulsion und öligen Lösungen bei Belastungsversuchen zeigt eindeutig, daß mit einer Ausnahme das Vitamin in wässrigen Dispersion besser resorbiert wird, wie es von Kramer, Sobel und Gottfried (24), Lewis et al. (29), Sobel, Rosenberg und Kramer (45), Sobel, Resman und Kramer (46), Popper, Steigmann und Lyniewicz (37) und Fox (12) bestätigt wird.

Die Ausnahme in Abb. 4 - bei einer oralen Gabe von 500 000 IE - beruht wahrscheinlich auf einem Block der Resorption durch Beschleunigung der Magen-Darm-Passage.

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Die zur Extraktion des Vitamin A aus dem Serum und Organen angegebenen Methoden wurden auf ihre relative Ausbeute hin verglichen. Bei der Bestimmung im Serum und Säugerorganen ist nach meinen Ergebnissen eine vorherige Verseifung nicht notwendig; das Vitamin A scheint in allen Fällen in einer Form vorzuliegen, die mit dem Carr-Price Reagens eine Blaufärbung ergibt. Es werden einige Hinweise zur Bestimmung des Vitamin A in kleinen Serummengen gegeben.
2. Der Ratte mit der Schlundsonde verabreichtes oder intravenös injiziertes Vitamin A findet sich in einem auffallend gleichen Anteil von etwa 30 % in den untersuchten Organen (Dickdarm, Dünndarm, Leber, Niere, Milz, Muskel, Fett, Magen, Lunge, Herz, Hoden, Gehirn und Gesamtblut) wieder. Es ist demnach anzunehmen, daß das enteral verabreichte Vitamin vollständig resorbiert, aber wie das intravenös injizierte abgebaut oder in nicht mit dem Carr-Price Reagens farbgebende Verbindungen umgewandelt wird.
3. Belastungsversuche an 30 Patienten zeigten, daß zwischen Vitamin A-Alkohol und Ester keine Unterschiede im Blutspiegelanstieg auf Gaben von 100 000, 300 000 und 500 000 IE bestehen, gleichgültig, ob noch Vitamin D₃ im Präparat enthalten ist oder nicht. Ein sehr fein emulgiertes Vitamin A-Präparat wird dagegen sehr schnell aus dem Darm ins Blut überführt, wobei auch bei nüchternen Patienten, wie in den vorausgegangenen Versuchen, der Anstieg ausbleibt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1.) E.C.N. Aron
Americ.J.Dis.of Children 77, 763 (1949)
- 2.) S.Brenner a. R.E.Roberts
Arch.int.Med. 71, 474 (1943)
- 3.) S.W.Clausen, B.B. Breese, W.S. Braum, A.B. McCoord a. J.O.Rydeen
Science 93, 21 (Jan.41)
- 4.) S.W. Clausen, a. A.B. McCoord
J.Pediatr. 13, 635 (1938)
- 5.) W. Cartel
Mschr.f.Kinderklinik 73, 316 (1938)
- 6.) C. Dienst, u. H.van Bebber
Klin.Wochenschrift 298, (1942)
- 7.) M. Deoo et P. Clemens
C.r.Soc.de Biol.Paris 135, 434 (1941)
- 8.) Drummond
Bioch.Journal 23, 785 (1929)
- 9.) M. van Eekelen a. A. Emmerie
Acta brev.neerl.Physiol-etc. 4, 171 (1935)
- 10.) v. Euler
Arch.f.kemi.,minerl.heol. (1933);
Ergeb.Physiol. 34, 360 (1933)
- 11.) H. Franke
Dtsch.Z.Verdsq.usw.Krh. 9, 235 (1949)
- 12.) H.J. Fox
J.Labor.a.Clin.Med. 34, 1140 (1949)

- 13.) H. Grooth a.L.Skurnik
Acta med.Scand. 101, 333 (1939)
- 14.) J. Glover, T.W.Goodwin a.R.A.Morton
Biochem. J. 41, 97 (1947)
- 15.) H. Gounelle et Y. Raoul
C.r.Soc.de Biol.Paris 135, 611 (1941)
- 16.) K. Guggenheimer
Biochem.Journal 38, 260 (1944)
- 17.) Graeves u. Schmitt
Amerik. Journal Physiol.111,502 (1935)
- 18.) H. Hoch
Nature London 158, 59 (Juli 46)
- 19.) J.R. Halpern, M.Sherman, J.Lichtman, J.Snow a.R.Framer
J.Nutrit. 25, 225 (1948)
- 20.) Holm
Amerik. Journ. Physiol. 73, 79 (1925)
- 21.) C.M. Jones, F.J.Culver, J.L.Drummey a.A.E.Ryan
Ann.intern Med. 29, 1 (1948)
- 22.) M.S. Kimble, a.M.Stark
J.Labor a.clin.Med. 24,1055 (1939)
- 23.) E. Kirk, a. M.Chieffi
J.Nutrit. 36, 315 (1948)
- 24.) B. Framer. A.F.Gobel, a.S.F. Gottfried
Americ.J. Dis. of childr.73, 542 (1947)
- 25.) I.C. Lanzing
Arch.neerl.Physiol. etc. 4, 171 (1935)

- 26.) K. Lang, W. Grab
Arch.exp.Path. u.Pharm. 193, 170 (1939)
- 27.) G.A. Le Page, a.L.B. Pett
J.of. biol.Chem. 141, 747 (1941)
- 28.) I.M. Lewis, O.Bodansky, a.C. Haig
Americ. J.Dis. of childr. 62, 1129 (1941)
- 29.) I.M. Lewis, O.Bodansky, J.Birmingham, a.S.Cohlan
J. of Pediatr. 31, 446 (1947)
- 30.) Lindquist, M.
Studien über Vit. A. Upsala (1938)
- 31.) I.G. Menken
Dtsch.Med.Wochenschr. 1484 (1932)
- 32.) A.B. McCoord, C.P. Katsampes, F. Lavender, F.H. Martin
R.A. Ulstrom, R.H. Tully, a.A.J. Keenan
Pediatrics 2, 652 (1948)
- 33.) C.D. May, a.C.U. Lowe
J. of.clin.Invest. 27, 226 (1948)
- 34.) C.D. May, a.J.F. McCreary
J.Pediatr. 18, 200 (1941)
- 35.) T. Moore
Bioch.Journ. 34, 1321 (1940)
- 36.) Popper, Steigmann, Dyniewicz
Gastroenterology 10, 987 (1948)
- 37.) Popper, Steigmann, Zevin
J. of.clin.Invest. 22, 775 (1943)
- 38.) L.B. Pett, a. G.A. Le Page
J. of. biol. Chem. 132, 585 (1939)

- 39.) D. Roller
Klin. Wochenschr. II 925 (1941)
- 40.) E.P. Ralli, E. Baumann, a.L.B. Roberts
J. of. clin. Invest. 20, 709 (1941)
- 41.) H.A. Rafsky, a. B. Newman
Gastroenterology 10, 1001 (1948)
- 42.) E.C. Robertson u. A.L. Morgan
J. Nutrition 31, 471 (1946)
- 43.) E. Schneider u. E. Wildmann
Klin. Wochenschr. 670, (1935)
- 44.) W. Stepp u. H. Wendt
Dtsh. Arch.klin.Med. 180, 640 (1937)
- 45.) A.E. Sobel, A. Rosenberg, a.B. Kramer
Am.J. dis.of childr. 90, 932 (1950)
- 46.) A.E. Sobel, L. Besman, a. B. Kramer
Americ.J. dis.of childr. 77, 576 (1949)
- 47.) A.E. Sobel, V. Sberman, Y. Tichtiljan, S.Srow, a.E. Kramer
J. Nutrition 32, 225 (1948)
- 49.) H.W. Soalongne
Utrecht. Diss. (1941)
- 48.) N. Saksela
Acta Soc.Medic.fenn.Duodeni A 22 H2 (1940)
- 50.) W. Stepp u. H.Wendt, E.Vezar
Dtsh.Arch.klin.Med. 180, 640 (1937)
- 51.) H.W. Soalongne
Acta Med.Scand. 111, 359 (1942)

- 52.) W. Stepp, J. Kühnau, H. Schroeder u.H.Wendt
Klin. Fortbildung Erg.Band (1936)
- 53.) W. Thiele u. P. Guzinsky
Klin. Wochenschr. 345, (1940)
- 54.) W. Thiele
Klin. Wochenschr. 325 (1940)
- 55.) W. Thiele u. I. Scherff
Klin. Wochenschr. 1208, (1939)
- 56.) C. Urbach, K.Hickman, a.P.L. Harris
Exoer.med.a.Surg. 10, 7 (1952)
- 57.) U. Uotila und Simola O.E.
Helsinki 53, 635
- 58.) B.W. Volk u. H. Popper
Gastroenterology 14, 549 (1950)
- 59.) H. Wendt
Ernährung 7, 279
- 60.) G. Wald, L.Brouha, a.R.E. Johnson
Americ. J. of Physiol. 137, 551 (1941)
- 61.) T.K. With
Vitamine und Hormone 1, 429 (1941)
- 62.) L.K. Wolff
Schweiz med. Wochenschr. 979 (1936)
- 63.) H. Willstaedt u. T.K. With
Zf. Vitamin 9, 212 (1939)
- 64.) E.F. Weck, a.F.J. Sevigne
J. Nutrition 40, 563 (1950)

- 65.) K.H. Wagner
Z, f, klin.Med. 137, 653 (1940)
- 66.) S. Yudkin
Biochem. J. 35, 551 (1941)
- 67.) M.J. Yiengst, a.N.W. Schock
J. of Gerontol. 4, 205 (1952)
- 68.) M. Nylund, a. N. Wendt
- 69.) K.H. Kimbel u. M. Wigger
Arneimittelforschung 4, 703 (1954)
- 70.) R. Tonutti
Klin.Wochenschr. 15 (1936)
- 71.) S. Bisaz

L e b e n s l a u f

Ich, Heino, Adolf, Erich Sieberns, wurde am 25. März 1930 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Adolf Sieberns und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Brunnemann, zu Fedderwarden Krs. Friesland geboren.

Von Ostern 1936 bis Ostern 1940 besuchte ich die dortige Volksschule und wurde dann in die Oberschulße zu Wilhelmshaven umgeschult. Im Jahre 1943 wurden die gesamten Schulen von Wilhelmshaven nach Polen evakuiert. Infolge der fortwährenden Bombenangriffe und der damit verbundenen Zerstörungen der Schulgebäude mußte der Schulunterricht unterbrochen werden. Nach der Kapitulation wurde der Unterricht in beschränktem Maße wieder aufgenommen. Bis Ostern 1950 besuchte ich die Oberschule zu Wilhelmshaven und wurde für ein Jahr auf das Marien-Gymnasium in Jever umgeschult, wo ich am 1. März 1951 das Abitur bestand.

Seit dem Sommer-Semester war ich in folgenden Universitäten als Medizinstudent immatrikuliert:

SS. 1951 und WS. 1951/52 an der Universität zu Münster, SS. 1952 an der Universität zu Kiel und vom WS. 1952/53 bis zum heutigen Tage an der hiesigen Universität, wo ich im SS. 1954 mein Physikum bestand.

Für die Überlassung des Themas bin ich Herrn Prof.Dr.
N. Henning zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. K.H. Kimbel danke ich für die stete Hilfs-
bereitschaft, wodurch mir eine reibungslose und schnel-
le Durchführung der Arbeit ermöglicht wurde.

